

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平1-132523

⑬ Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	⑭ 公開 平成1年(1989)5月25日
A 61 K 31/57	ACZ	7375-4C	
31/565	AEK	7375-4C	
//(A 61 K 31/57			
31:565)		7375-4C	
		審査請求 未請求 請求項の数 102 (全22頁)	

⑮ 発明の名称 ホルモン製剤及び方法

⑯ 特 願 昭63-239566

⑰ 出 願 昭63(1988)9月24日

優先権主張 ⑱ 1987年9月24日 ⑲ カナダ(CA) ⑳ 547,743

㉑ 1987年9月24日 ㉒ カナダ(CA) ㉓ 547,744

⑳ 発 明 者	ロバート エフ. キヤ スパー	カナダ国 エム5ジー 2シー4, オンタリオ, トロント, エリザベス ストリート 200, トロント ジェネラル ホスピタル, イートン ノース 6-240
㉔ 出 願 人	ジェンキヤツブ リサ ーチ リミテッド	カナダ国 エヌ6エー 3テイー8, オンタリオ, ロンドン, ヘルマス アベニュー 868
㉕ 代 理 人	弁理士 尊 優 美	外2名

明細書の抄写(内容に変更なし)

明 細 書

1 発明の名称

ホルモン製剤及び方法

2 特許請求の範囲

- (1) 'おのおの連日投与される全部で20ないし35の投与単位からなり;おのおのの投与単位が、複数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と複数のプロゲステロン作用の優勢な投与単位とが交互になっている相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプロゲステロン作用の優勢な合剤から選択されるエストロゲンとプロゲステロンの合剤からなる;また、おのおのの投与単位が薬理学的に許容される担体を含んでいる、避妊の目的で妊娠中の女性に投与するための調合薬。
- (2) 複数の相対的にエストロゲン作用の優勢な投与単位が全投与単位の始めと終りにある請求項1記載の調合薬。
- (3) 全投与単位が21であり、そして21投与単位の後に、プラシーボまたはホルモンを含

まない他の薬剤からなる追加の7投与単位が投与用として含まれている請求項2記載の調合薬。

- (4) 全投与単位が24であり、そして24投与単位の後に、プラシーボまたはホルモンを含まない他の薬剤からなる追加の4投与単位が投与用として含まれている請求項2記載の調合薬。
- (5) エストロゲンが合成及び天然エストロゲン類から選択されてよく又プロゲステロンがあらゆるプロゲステロン活性化化合物から選択される請求項1ないし4記載の調合薬。
- (6) エストロゲンがエチニルエストラジオール、メストラノール及びキネストラノール、17 α -エチニルエストラジオール並びにそれらのエステル及びエーテルから選択され、またプロゲステロンがプロゲステロン及びその誘導体から選択される請求項1ないし4記載の調合薬。
- (7) エストロゲンが複合化したエキンエストロゲン、エストラジオール-17 β 、エストラジ

オールバレレート、エストロンビベラジン、エストロンスルフェート、エストリオール、エストリオールサクシネート及びポリエストロールフォスフェートから選択され、そしてプログステレンが17 α -ヒドロキシプログステロンエステル、19-ノル-17 α -ヒドロキシプログステロンエステル、17 α -エチニルテストステロン、17 α -エチニル-19-ノル-テストステロン及びそれらの誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオールジアセテート、ダイドロゲステロン、メドロキシ-プログステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、キングスタノールアセテート、メドログストン、ノルグストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、サイプロテロンアセテート、レボノルグストレル、 d -ノルグストレル、 d 1-ノルグストレル、 d -17 β -アセトキシ-13 β -エチル-17 α -エチニル-ゴン-4-エン-3-オ

または他の合成または天然エストロゲンにおいて同等の投与量であり、そして投与単位あたりのプログステレン量が、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プログステレンの同等のものについて、最小約0.00mg、最大約100mgの範囲である請求項1ないし4記載の調合薬。

13 投与単位あたりのエストロゲン量が、17 α -エチニルエストラジオールについて最小約0.020mg、最大約0.050mgの範囲であるか、または他の合成または天然エストロゲンにおいて同等の投与量であり、そして投与単位あたりのプログステレン量が、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プログステレンの同等のものについて、最小約0.2mg、最大約100mgの範囲である請求項1ないし4記載の調合薬。

14 17 α -エチニルエストラジオール0.035mgとノルエチンドロン0.5mgからなる三つの投与単位と、17 α -エチニルエストラジオール

ノオキシム、サイロプロテロンアセテート、グストデン、ノルグステメート及びデソグステレルから選択される請求項1ないし4記載の調合薬。

15 エストロゲンが17 α -エチニルエストラジオールから選択され、そしてプログステレンがノルエチンドロン、 d -ノルグストレル及びノルグステメートから選択される請求項1ないし4記載の調合薬。

16 優勢な投与単位群の数が1ないし5であってよい請求項1ないし4記載の調合薬。

17 優勢な投与単位群の数が3である請求項1ないし4記載の調合薬。

18 相対的にエストロゲン作用の優勢な三つの投与単位が相対的にプログステレン作用の優勢な三つの投与単位等と交互になっている請求項1ないし4記載の調合薬。

19 投与単位あたりのエストロゲン量が、17 α -エチニルエストラジオールについて最小約0.020mg、最大約0.050mgの範囲であるか、

0.035mgとノルエチンドロン0.75mgからなる三つの投与単位とが交互になっている請求項1ないし4記載の調合薬。

20 17 α -エチニルエストラジオール0.035mgとノルエチンドロン0.5mgからなる三つの投与単位と、17 α -エチニルエストラジオール0.035mgとノルエチンドロン0.35mgからなる三つの投与単位とが交互になっている請求項1ないし4記載の調合薬。

21 投与単位を三つ又は四つにグループ分けし、3日群又は4日群のいずれかで始める請求項12記載の調合薬。

22 投与単位を三つ又は四つにグループ分けし、3日群又は4日群のいずれかで始める請求項13記載の調合薬。

23 投与単位が経口、舌下、経皮、経内、鼻内、非経口的又は口腔投与用に製剤化されており、エストロゲン及びプログステレン投与量が投与経路によって調整されている請求項1ないし4記載の調合薬。

例 おのおのの投与単位が、複数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と複数のプロゲステロン作用の優勢な投与単位とが交互になっている相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプロゲステロン作用の優勢な合剤から選択されるエストロゲンとプロゲステロンの合剤の投与単位20ないし35からなり、各投与単位が錠剤形態であり固定順序に配列されている薬剤パッケージ。

例 複数の相対的にエストロゲン作用の優勢な投与単位がエストロゲン-プロゲステロン投与単位の始めと終りにある請求項19記載の薬剤パッケージ。

例 全エストロゲン-プロゲステロン投与単位が21であり、そして21投与単位の後に、プラシーボまたはホルモンを含まない他の薬剤からなる追加の7投与単位が含まれている請求項20記載の薬剤パッケージ。

例 全エストロゲン-プロゲステロン投与単位が24であり、そして24投与単位の後に、プ

テロン、メドロキシ-プロゲステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、キングスチノールアセテート、メドログストン、ノルグストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、サイプロテロンアセテート、レボノルグストレル、d-ノルグストレル、d1-ノルグストレル、d-17 β -アセトキシ-13 β -エチル-17 α -エチニル-ゴン-4-エン-3-オンオキシム、サイプロテロンアセテート、グストデン、ノルグステメート及びデソグストレルから選択される請求項19ないし22記載の調合薬。

例 エストロゲンが17 α -エチニルエストラジオールから選択され、そしてプロゲステンがノルエチンドロン、d-ノルグストレル及びノルグステメートから選択される請求項19ないし22記載の薬剤パッケージ。

例 優勢な投与単位群の数が1ないし5であってよい請求項19ないし22記載の薬剤パッ

ラシーボまたはホルモンを含まない他の薬剤からなる追加の4投与単位が含まれている請求項20記載の薬剤パッケージ。

例 エストロゲンが合成及び天然エストロゲン類から選択されてよく又プロゲステンがあらゆるプロゲステン活性化合物から選択される請求項19ないし22記載の薬剤パッケージ。

例 エストロゲンが複合化したエキンエストロゲン、エストラジオール-17 β 、エストラジオールバレレート、エストロンビベラジン、エストロンスルフェート、エストリオール、エストリオールサクシネート及びポリエストロールフォスフェートから選択され、そしてプロゲステンが17 α -ヒドロキシプロゲステロンエステル、19-ノル-17 α -ヒドロキシプロゲステロンエステル、17 α -エチニルテストステロン、17 α -エチニル-19-ノルテストステロン及びそれらの誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオールジアセテート、ダイドログス

テージ。

例 優勢な投与単位群の数が3である請求項19ないし22記載の薬剤パッケージ。

例 相対的にエストロゲン作用の優勢な三つの投与単位が相対的にプロゲステン作用の優勢な三つの投与単位等と交互になっている請求項1ないし4記載の薬剤パッケージ。

例 投与単位あたりのエストロゲン量が、17 α -エチニルエストラジオールについて最小約0.020mg、最大約0.050mgの範囲であるか、または他の合成または天然エストロゲンにおいて同等の投与量であり、そして投与単位あたりのプロゲステン量が、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プロゲステンの同等のものについて、最小約0.00mg、最大約100mgの範囲である請求項19ないし22記載の薬剤パッケージ。

例 投与単位あたりのエストロゲン量が、17 α -エチニルエストラジオールについて最小約0.020mg、最大約0.050mgの範囲であるか、

または他の合成または天然エストロゲンにおいて同等の投与量であり、そして投与単位あたりのプロゲステン量が、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プロゲステンの同等のものについて、最小約0.2mg、最大約100mgの範囲である請求項20記載の薬剤パッケージ。

03 17 α -エチニルエストラジオール0.035mgとノルエチンドロン0.5mgからなる三つの投与単位と、17 α -エチニルエストラジオール0.035mgとノルエチンドロン0.75mgからなる三つの投与単位とが交互になっている請求項19ないし22記載の薬剤パッケージ。

02 17 α -エチニルエストラジオール0.035mgとノルエチンドロン0.5mgからなる三つの投与単位と、17 α -エチニルエストラジオール0.035mgとノルエチンドロン0.35mgからなる三つの投与単位とが交互になっている請求項19ないし22記載の薬剤パッケージ。

04 投与単位を三つ又は四つにグループ分けし、

投与用として含まれている請求項36記載の避妊の方法。

04 全投与単位が24であり、そして21投与単位の後、プラシーボまたはホルモンを含まない他の薬剤からなる追加の4投与単位が投与用として含まれている請求項36記載の避妊の方法。

03 エストロゲンが合成及び天然エストロゲン類から選択されてよく又プロゲステンがあらゆるプロゲステン活性化合物から選択される請求項35ないし38記載の避妊の方法。

04 エストロゲンがエチニルエストラジオール、メストラノール及びキネストラノール、17 α -エチニルエストラジオール並びにそれらのエステル及びエーテルから選択され、またプロゲステンがプロゲステロン及びその誘導体から選択される請求項35ないし38記載の避妊の方法。

03 エストロゲンが複合化したエキンエストロゲン、エストラジオール-17 β 、エストラジ

3日群又は4日群のいずれかで始める請求項12記載の薬剤パッケージ。

04 投与単位を三つ又は四つにグループ分けし、3日群又は4日群のいずれかで始める請求項13記載の薬剤パッケージ。

04 複数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と複数のプロゲステン作用の優勢な投与単位とが交互になっている相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプロゲステン作用の優勢な合剤から選択されるエストロゲンとプロゲステンの合剤からなる20ないし35の投与単位を妊娠中の女性に逐日投与することからなる避妊の方法。

04 複数の相対的にエストロゲン作用の優勢な投与単位がエストロゲン-プロゲステン投与単位の始めと終りにある請求項35記載の避妊の方法。

04 全投与単位が21であり、そして21投与単位の後、プラシーボまたはホルモンを含まない他の薬剤からなる追加の7投与単位が

オールバレレート、エストロンビベラジン、エストロンスルフェート、エストリオール、エストリオールサクシネート及びポリエストロールフォスフェートから選択され、そしてプロゲステンが17 α -ヒドロキシプロゲステロンエステル、19 α -ノル-17 α -ヒドロキシプロゲステロンエステル、17 α -エチニルテストステロン、17 α -エチニル-19 α -ノル-テストステロン及びそれらの誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオールジアセテート、ダイドロゲステロン、メドロキシ-プロゲステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、キングスタノールアセテート、メドログストン、ノルグストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、サイプロテロンアセテート、レボノルゲストレル、d-ノルゲストレル、d1-ノルゲストレル、d-17 β -アセトキシ-13 β -エチル-17 α -エチニル-ゴン-4-エン-

5-オンオキシム、サイプロテロンアセテート、ゲストデン、ノルゲストメート及びデノゲストレルから選択される請求項35ないし38記載の避妊の方法。

43 エストロゲンが17 α -エチニルエストラジオールから選択され、そしてプロゲステンがノルエチンドロン、 α -ノルゲストレル及びノルゲストメートから選択される請求項35ないし38記載の避妊の方法。

44 優勢な投与単位群の数が1ないし5であってよい請求項35ないし38記載の避妊の方法。

45 優勢な投与単位群の数が3である請求項35ないし38記載の避妊の方法。

46 相対的にエストロゲン作用の優勢な三つの投与単位が相対的にプロゲステン作用の優勢な三つの投与単位等と交互になっている請求項35ないし38記載の避妊の方法。

47 投与単位あたりのエストロゲン量が、17 α -エチニルエストラジオールについて最小約

0.020mg、最大約0.050mgの範囲であるか、または他の合成または天然エストロゲンにおいて同等の投与量であり、そして投与単位あたりのプロゲステン量が、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プロゲステンの同等のものについて、最小約0.00mg、最大約100mgの範囲である請求項35ないし38記載の避妊の方法。

48 投与単位あたりのエストロゲン量が、17 α -エチニルエストラジオールについて最小約0.020mg、最大約0.050mgの範囲であるか、または他の合成または天然エストロゲンにおいて同等の投与量であり、そして投与単位あたりのプロゲステン量が、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プロゲステンの同等のものについて、最小約0.2mg、最大約100mgの範囲である請求項35ないし38記載の避妊の方法。

49 ノルエチンドロン0.5mgを有する17 α -エチニル-エストラジオール0.035mgの3つの投与単位と、ノルエチンドロン0.75mgを有する17 α -エチニル-エストラジオール0.035mgの3つの投与単位とが交互になっている請求項35ないし38記載の避妊の方法。

50 17 α -エチニル-エストラジオール0.035mgおよびノルエチンドロン0.5mgの3つの投与単位と、17 α -エチニル-エストラジオール0.035mgおよびノルエチンドロン0.35mgの3つの投与単位とが交互になっている請求項35ないし38記載の避妊の方法。

51 投与単位を3つおよび4つの群に分け、3日または4日の群のいずれかで始める請求項35ないし38記載の避妊の方法。

52 投与単位を経口投与する請求項35ないし38記載の避妊の方法。

53 閉経、手術、放射線、または化学物質による卵巣の切除もしくは摘出または先天性卵巣機能不全のいずれかにより卵巣のエストログ

ン及びプロゲステロンの産生が妨げられた妊娠婦またはそれより高齢の女性のホルモン治療用薬剤であって、

相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプロゲステン作用の優勢な合剤から選択され、多数のエストロゲン作用の優勢な投与と多数のプロゲステン作用の優勢な投与とが交互になっているエストロゲンとプロゲステンの合剤からなる連続して毎日投与するための複数の投与単位からなり、そして各投与単位は所望により薬理学的に許容性の不活性担体を含育しても良いことを特徴とするホルモン治療用薬剤。

54 エストロゲンが合成及び天然エストロゲンから選択され得、そしてプロゲステンがあらゆる月経前期に活性な化合物から選択される請求項52記載の薬剤。

55 エストロゲンがエチニルエストラジオール、メストラノール及びキネストラノールからなる合成エストロゲンから選択される請求項

52記載の薬剤。

65 エストロゲンが17 α -エチニルエストラジオール並びにそれらのエステル及びエーテルからなる群から選択される請求項52記載の薬剤。

66 エストロゲンが抱合エキンエストロゲン、17 β -エストラジオール、エストラジオールバレレート、エストロン、エストロンスルフェート、ビペラジンエストロンスルフェート、エストリオール、エストリオールスクシネート及びポリエストロールホスフェートから選択される天然エストロゲンである請求項52記載の薬剤。

67 プロゲステンがプロゲステロン、17-ヒドロキシプロゲステロンエステル、19-ノル-17-ヒドロキシ-プロゲステロンエステル、17 α -エチニルテストステロン、17 α -エチニル-19-ノル-テストステロン及びそれらの誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオ-

プロゲステロンエステル、17 α -エチニルテストステロン、17 α -エチニル-19-ノル-テストステロン及びそれらの誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオールジアセテート、ダイドロゲステロン、メドロキシプロゲステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、キングスタノールアセテート、メドログストン、ノルグストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、サイプロテロン、サイプロテロンアセテート、レボ-ノルグストレル、d-ノルグストレル、d δ -ノルグストレル、d-17 β -アセトキシ-13 β -エチル-17 α -エチニル-ゴネ-4-エノ-3-オンオキシム、グストデン、ノルグステメート及びデソグストレルから選択される請求項52記載の薬剤。

68 エストロゲンが請求項53ないし54記載のものであり、そして

プロゲステンがノルエチンドロン、ノルグ

ルジアセテート、ダイドロゲステロン、メドロキシプロゲステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、キングスタノールアセテート、メドログストン、ノルグストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、サイプロテロン、サイプロテロンアセテート、レボ-ノルグストレル、d-ノルグストレル、d δ -ノルグストレル、d-17 β -アセトキシ-13 β -エチル-17 α -エチニル-ゴネ-4-エノ-3-オンオキシム、グストデン、ノルグステメート及びデソグストレルから選択される請求項52記載の薬剤。

69 プロゲステンがノルエチンドロン、ノルグステメート及びプロゲステロンから選択される請求項52記載の薬剤。

69 エステロゲンが請求項53ないし54記載のものであり、そしてプロゲステンがプロゲステロン、17-ヒドロキシプロゲステロンエステル、19-ノル-17-ヒドロキシ-

ステメート及びプロゲステロンから選択される請求項52記載の薬剤。

69 エストロゲンがビペラジンエストロンスルフェ^上ートから選択され、そしてプロゲステンがノルエチンドロン、d-ノルグストレル及びノルグステメートから選択される請求項52記載の薬剤。

69 優勢な投与単位の数が1ないし5からなり得る請求項52記載の薬剤。

69 優勢な投与単位の数が3である請求項52記載の薬剤。

69 相対的にエストロゲン作用の優勢を3つの投与単位と、相対的にプロゲステン作用の優勢を3つの投与単位とが次々に交互になっている請求項52記載の薬剤。

69 投与単位当たりのエストロゲンの量が、ビペラジンエストロンスルフェート最低約0.3 μ ないし最高約2.5 μ の範囲であるか、またはその他の合成もしくは天然エストロゲンにおいて当量の投与量であり、そして投与単位当たりのプロゲステンの量が、ノルエチンドロ

ンまたは合成もしくは天然プロゲステンの同等物最低約0.1mgないし最高約50mgの範囲である請求項52記載の薬剤。

60 ビベラジンエストロンスルフェート0.75mgの3つの投与単位と、ビベラジンエストロンスルフェート0.75mg及びノルエチンドロン0.35mgの3つの投与単位とが交互になっており、そして薬剤が錠剤の形態である請求項52記載の薬剤。

61 ビベラジンエストロンスルフェート0.75mg及びノルエチンドロン0.15mgの3つの投与単位とビベラジンエストロンスルフェート0.75mg及びノルエチンドロン0.35mgの3つの投与単位とが交互になっており、そして薬剤が錠剤の形態である請求項52記載の薬剤。

62 経皮性の17 β -エストラジオール(0.1mg/日)の3つの投与単位と経皮性の17 β -エストラジオール(0.1mg/日)及び経皮性のノルエチンドロン(0.35mg/日)の3つの投与単位とが交互になっている請求項52記載

の薬剤。

63 ノルエチンドロン(0.15mg/日)を有する経皮性の17 β -エストラジオール(0.1mg/日)3日とノルエチンドロン(0.35mg/日)を有する経皮性の17 β -エストラジオール(0.1mg/日)とが交互になっている請求項52記載の薬剤。

64 相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプロゲステン作用の優勢な合剤から選択されるエストロゲン及びプロゲステンの合剤からなる投与単位であって、多数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と多数のプロゲステン作用の優勢な投与単位とが交互になっている複数の毎日の投与単位を、連続的に、毎日順番に女性に投与することからなる、そのような処置の必要な女性に対して投与するためのホルモン補充治療の方法。

65 女性が閉経、手術、放射線、または化学物質による卵巣の切除もしくは摘出または先天性卵巣機能不全のいずれかにより卵巣のエス

トロゲン及びプロゲステロンの産生が妨げられた妊婦またはそれより高齢の女性である請求項70記載の方法。

66 エストロゲンが合成及び天然エストロゲンから選択され得、そしてプロゲステンがあらゆる月経前期に活性な化合物から選択される請求項70または71記載の方法。

67 エストロゲンが17 α -エチニルエストラジオール並びにそれらのエステル及びエーテルからなる群から選択される請求項70または71記載の方法。

68 エストロゲンが抱合エキンエストロゲン、17 β -エストラジオール、エストラジオールバレレート、エストロン、エストロンスルフェート、ビベラジンエストロンスルフェート、エストリオール、エストリオールスクシネート及びポリエストロールホスフェートから選択される天然エストロゲンである請求項70または71記載の方法。

69 プロゲステンがプロゲステロン、17 α -ヒ

ドロキシプロゲステロンエステル、19-ノル-17 α -ヒドロキシ-プロゲステロンエステル、17 α -エチニルテストステロン、17 α -エチニル-19-ノル-テストステロン及びそれらの誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオールジアセテート、ダイドロゲステロン、メドロキシプロゲステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、キングスタノールアセテート、メドログストン、ノルゲストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、サイプロテロン、サイプロテロンアセテート、レボ-ノルグストレル、d-ノルグストレル、d,l-ノルグストレル、d-17 β -アセトキシ-15 β -エチル-17 α -エチニル-ゴネ-4-エノ-3-オンオキシム、グストデン、ノルグステメート及びデソグストレルから選択される請求項70または71記載の方法。

70 プロゲステンがノルエチンドロン、ノルグ

ステメート及びプログステロンから選択される請求項70または71記載の方法。

例 エストロゲンがエチニルエストラジオール、メストラノール及びキネストラノールからなる合成エストロゲンから選択され、そして

プログステンがプログステロン、17-ヒドロキシプログステロンエステル、19-ノル-17-ヒドロキシ-プログステロンエステル、17 α -エチニルテストステロン、17 α -エチニル-19-ノル-テストステロン及びそれらの誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオールジアセテート、ダイドログステロン、メドロキシプログステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、キングスタノールアセテート、メドログステン、ノルグストリエノン、ジメチステロン、エチステロン、サイプロテロン、サイプロテロンアセテート、レボ-ノルグストレル、d-ノルグストレル、d δ -ノルグ

ペラジンエストロンスルフェート最低約0.3 μ ないし最高約50 μ の範囲であるか、またはその他の合成もしくは天然エストロゲンにおいて当量の投与量であり、そして投与単位当たりのプログステンの量が、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プログステンの同等物最低約0.0 μ ないし最高約50 μ の範囲である請求項70または71記載の方法。

例 プログステン作用の優勢な投与単位の数2であり、そしてエストロゲン作用の優勢な投与単位の数3である請求項70または71記載の方法。

例 プログステン作用の優勢な投与単位の数3であり、そしてエストロゲン作用の優勢な投与単位の数2である請求項70または71記載の方法。

例 プログステン作用の優勢な投与単位の数3であり、そしてエストロゲン作用の優勢な投与単位の数4である請求項70または71記載の方法。

ストレル、d-17 β -アセトキシ-13 β -エチル-17 α -エチニル-ゴネ-4-エノ-3-オンオキシム、グストデン、ノルグステメート及びデソグストレルから選択される請求項70または71記載の方法。

例 エストロゲンが17 α -エチニルエストラジオール並びにそれらのエステル及びエーテルからなる群から選択され、そしてプログステンがノルエチンドロン、d-ノルグストレル及びノルグステメートから選択される請求項70または71記載の方法。

例 優勢な投与単位の数1ないし5からなり得る請求項70または71記載の方法。

例 優勢な投与単位の数3である請求項70または71記載の方法。

例 相対的にエストロゲン作用の優勢な3つの投与単位と、相対的にプログステン作用の優勢な3つの投与単位とが次々に交互になっている請求項70または71記載の方法。

例 投与単位当たりのエストロゲンの量が、ピ

例 プログステン作用の優勢な投与単位の数4であり、そしてエストロゲン作用の優勢な投与単位の数3である請求項70または71記載の方法。

例 所望のホルモンを薬理学的に許容性の形態に調製し、そしてこれを薬理学的に許容性の担体と共に調合することからなる請求項1または52記載の薬剤の製造方法。

例 担体が添加剤、賦形剤及び/または芳香改良剤から選択される請求項87記載の方法。

例 担体がガム、スターチおよび糖から選択される請求項88記載の方法。

例 担体が製薬規格のマニトール、ラクトーススターチ、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースから選択される請求項87記載の方法。

例 薬剤が経口投与に相当である形態に製造される請求項87ないし90記載の方法。

例 薬剤が、非経口的に、舌下に、経皮的に、腔内に、鼻腔内に、または頬に、錠剤の形態

での投与に適當な形態に製造される請求項
87ないし91記載の方法。

88 有効成分が薬剤全体の約0.1重量%ないし
約99.9重量%からなり、そして残部が薬理
学的に許容性の担体からなる請求項87ない
し92記載の方法。

89 有効成分と投与単位が請求項2ないし18
記載のように製剤化される請求項93記載の
方法。

90 請求項1または52に記載したような投与
単位を含有する複数の錠剤またはその他の適
当な薬剤の形態からなる女性のホルモン治療
のための多数の薬剤パック。

91 担体が添加剤、賦形剤及び/または芳香改
良剤から選択される請求項95記載の薬剤パ
ック。

92 担体がガム、スターチおよび糖から選択さ
れる請求項96記載の薬剤パック。

93 担体が製薬規格のマニトール、ラクトー
ススターチ、ステアリン酸マグネシウム、サ

ッカリンナトリウム、タルク、セルロースか
ら選択される請求項97記載の薬剤パック。

94 薬剤が経口投与に適當である形態に製造さ
れる請求項95ないし98記載の薬剤パック。

95 薬剤が、非経口的に、舌下に、経皮的に、
腔内に、鼻腔内に、または頬に、錠剤の形態
での投与に適當な形態に製造される請求項
95ないし99記載の薬剤パック。

(101) 有効成分が薬剤全体の約0.1重量%ないし
約99.9重量%からなり、そして残部が薬理
学的に許容性の担体からなる請求項95ない
し100記載の薬剤パック。

(102) 有効成分と投与単位が請求項2ないし18
記載のように製剤化される請求項101記載の
薬剤パック。

3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、エストロゲン（卵胞ホルモン）と
プロゲステン（黄体ホルモン）の組合せを使用
しかつ相対的に優性のエストロゲン活性の短い
時期と相対的に優性のプロゲステゲン活性の短い
時期とが交互にくる避妊製剤および避妊方法に
関する。また閉経期または去勢女性のホルモ
ン交換療法のために同様のホルモン組合せを用
いる製剤も記述される。

(従来の技術及び発明が解決しようとする課題)

月経周期の黄体期において血清プロゲステロ
ンレベルが増加しそしてプロゲステロン仲介分
泌物変化が子宮内膜において生じる。プロゲス
ترون受容体の存在は、子宮内膜におけるプロ
ゲステロン作用にとって必要な予備必須条件で
あり（参照 Walters, M. R. 及び Clark, J. H. プロ
ゲステロン受容体の量とエストロゲン誘発の子
宮応答拮抗作用との関係 *Endocrinology* 105:
382, 1979）そして周期の卵胞期におけるエス

トロゲンの盛りはエストロゲン及びプロゲスト
ロン受容体の双方の発達に責任があることが文
献に示されている（参照 Bayard, F., Damilano,
S., Robel, P. 及び Baulieu, E. E. ヒトの子宮内膜
における細胞質及び核エストラジオールとプロ
ゲステロン受容体 *J. Clin. Endocrinol. Metab.*
48:635, 1978）。一方、プロゲステロンは、
それ自身の受容体に対し負のフィードバック効
果を働かせ（参照 Tseng, L. 及び Gurpide, E. ヒ
トの子宮内膜におけるエストラジオール受容体
レベルについてのプロゲステロンの効果 *J. Clin.*
Endocrinol. Metab. 41:402, 1975）そしてま
たおそらくエストロゲン受容体調節因子の誘発
により子宮内膜のエストロゲン受容体を低下調
節するように作用する（参照 Leavitt, W. W.,
Okulicz, W. C., McCracken, J. A., Schramm, W. S.
及び Robidoux, W. F. Jr. 羊の子宮におけるプロ
ゲステロン停止に続く核エストロゲン受容体及
びオキシトシン受容体の急速な回復 *J. Steroid*
Biochem. 22:686, 1985）。

これらの生理的变化は閉経後の女性においてエチニルエストラジオールの投与によるエストロゲン及びプロゲステロン受容体の誘発によって示されるように薬理学的に再現することができる(参照 Kreitmann, B., Bugat, R. 及び Bayard, F. ヒトの子宮内膜におけるプロゲステロン受容体濃度のエストロゲン及びプロゲステロン調節 J. Clin. Endocrinol. Metab. 49:926, 1979). Neumannova 等(参照ヒトの子宮内膜における受容体力学及び17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素についてタモキシフェン、メドロキシ-プロゲステロン、及びその組合せの短期効果 Obstet. Gynecol. 66:695, 1985)はまた、エストロゲン盛りの女性においてメドロキシ-プロゲステロンアセテートの投与は子宮内膜のプロゲステロン受容体の濃度を減少するとともに同時により能力の無いエストロンへのエストラジオールの代謝を誘発する酵素である17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素の活性を増加することを文献で示している。

イヌ奇胎マカク (*cynomolgus macaques*) へのプロゲステロンの外因性投与は1ないし2日以内にエストロゲン受容体を有効に抑制し(参照 West, N. B. 及び Brenner, R. M. イヌ奇胎マカク類、子宮内膜及び卵管における連続エストラジオール-プロゲステロン処理の間のエストラジオール受容体のプロゲステロン仲介抑制 J. Steroid Biochem. 22:29, 1985)そしてメドロキシ-プロゲステロンアセテートは月経前の女性におけるプロゲステロン受容体レベルを4時間以内に効果的に抑制することができた(参照 Neumannova M., Kauppila, A., Kivinen, S. 及び Vihko, R. ヒトの子宮内膜における受容体力学及び17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素についてのタモキシフェン、メドロキシ-プロゲステロンアセテート、及びその組合せの短期間効果、Obstet. Gynecol. 66:695, 1985)。これに対し、一定のエストロゲンレベルの存在におけるプロゲステロン撤回は、羊の子宮内膜においてエストロゲン誘発の生理応答即ちオキシトシン

ヒト子宮内膜において抗エストロゲンとして作用するプロゲステロンで以てエストロゲン及びプロゲステロン又はプロゲステロンの間に複雑相互作用が生じる。エストロゲン及びプロゲステロン相互作用はまた活発である。例えば、エストロゲン投与はエストロゲン及びプロゲステロン受容体の濃度を3日以内にピークレベル、基準線の7倍の高さに増加する(参照 Ekert, R. L. 及び Kaizenellenbogen, B. S. 一次組織培養におけるヒトの子宮内膜細胞：天然及び合成エストロゲンによるプロゲステロン受容体レベルのガラス器内調整 J. Clin. Endocrinol. Metab. 52:699, 1981)。受容体濃度の三倍増加は一日以内で起きる。黄体期の最初から3日目におけるプロゲステロンの正常な生理レベルはエストロゲン受容体数の急速かつ重畳な減少をもたらす(参照 Kreitmann-Gimbal, B., Bayard, F., Nixon, W. E. 及び Hodgen, G. D. 正常な月経周期の間のサル子宮内膜中のエストロゲン及びプロゲステロン受容体のパターン Steroids 35:471, 1980)。

受容体の生成と関連して、核エストロゲン受容体の急速な(6ないし12時間)回復をもたらすことが示されている(参照 Leavitt, W. W., Okulicz, W. C., McCracken, J. A., Schramm, W. S. 及び Robidoux, W. P. Jr. ヒッジの子宮におけるプロゲステロン撤回に続く核エストロゲン受容体及びオキシトシン受容体の急速な回復 J. Steroid Biochem. 22:686, 1985)。同様の現象は妊娠したモルモット(テンジクネズミ)においてエストロゲンレベルが分娩前にプロゲステロンレベルに対し上昇したときに生じる(参照 Alexandrova, M. 及び Soloff, M. S. モルモットにおけるオキシトシン受容体及び分娩 Biol. Reprod. 22:1106, 1980)。

従って、エストロゲンは、エストロゲン及びプロゲステロン受容体の双方の濃度を刺激しそして子宮内膜の感受性をエストロゲン及びプロゲステロンの双方に誘発するように作用することは明らかである。プロゲステロンまたはプロゲステロンは子宮内膜組織中のエストロゲン受容体を

減少することによってまた17ベータ-ヒドロキシステロイド脱水素酵素活性を増加することによって抗エストロゲン活性を発揮する。しかし、ヒトの子宮内膜機能についてのプロゲステロンの刺激効果は、おそらくプロゲステン及びエストロゲン受容体の自己刺激低下調節のため、短い期間であることは明らかである。例えば、17ベータ-ヒドロキシステロイド脱水素酵素についてのプロゲステロンの効果は3日でピークとなりそしてその後酵素の抑制によって2ないし3週間続く(参照 Whitehead, M. I., Townsend, P. T., Pryse-Davies, J. 等閉経後の子宮内膜の生化学及び形態学についてのエストロゲン及びプロゲステンの効果, N. Engl. J. Med. 305:1599, 1981)。

最近多数の避妊製剤が市場に出廻っている。これはいくつかの一般型に容易に分類することができる。これらの第一のものは単相製剤として知られている。これらは一定量のエストロゲン及びプロゲステンを含有する。これらピルを

パッケージの始めにおいて相対的にエストロゲン優性の製剤でパッケージの最後に向けてプロゲステゲン活性が増加するものとなる。パッケージの始めでのエストロゲン活性は子宮内膜がパッケージの終りに向けて増加するプロゲステンのレベルに感受しやすくするようにエストロゲン及びプロゲステン受容体の双方を誘発するので、子宮内膜の安定性はこれらピルを用いるとより良好となりうる。パッケージの終りに向けてのプロゲステン接触の相対的に長い期間はエストロゲン及びプロゲステン受容体とその活性の減少をなお導きうるけれども、プロゲステン活性はより濃厚な、より安定な子宮内膜ストロマを生成する。この種の製剤を用いての重要な問題は、これらピルを薬剤相互作用に感じやすくするパッケージの始めにおける低投与量のステロイドまたは突然排卵を導きうる不良ピルである。パッケージの始めは、使用者が卵胞の発達が始まる間であるところの7日の無薬剤期間を終えてしまうので、突然排卵の面で重大な時期であ

用いた妨害効果はピルのエストロゲン及びプロゲステン成分間のバランスに依存する。例えば、相対的にプロゲステン優性のピルを用いると、製剤は、時間外で、エストロゲン及びプロゲステン受容体の枯渇をもたらすであろう。予測される結果は、オン-ピル(on-pill)無月経または不良の上皮形成による突然出血もしくは発達のいずれかを結局ひき起しうる無刺激(understimulated)または萎縮子宮内膜である。一方、相対的にエストロゲン優性の製剤を用いると、長期使用により子宮内膜の生長において確認されていない脆弱性ストロマ(stroma)の発達と連続発達または突然出血をもたらすであろうことは可能である。

トリファシクス(triphasics)として知られる新製剤はエストロゲン及びプロゲステンの種々のレベルを有する。最も多くの場合相対的に一定レベルのエストロゲンと周期を通して段階的に増加するプロゲステンよりなる。このパターン

のエストロゲン及びプロゲステン投与はパッケージの始めにおいて相対的にエストロゲン優性である。妊娠が起らないとしても突然排卵は周期の調整を良好にできないであろう。

エストロゲン交換療法は、閉経期の女性においていくつかの理由のため警告されている。エストロゲン交換は顔面潮紅を和らげそしてこの潮紅の免荷及び寝汗は睡眠パターンを改善しかつ患者の一般感情を良好なものとするのに寄与する(参照 Campbell S., Whitehead M. I. エストロゲン療法及び閉経期症候群 In Clinics in Obstetrics and Gynecology: Volume 4, 閉経 R. B. Greenblatt, J. W. W. Studd, London, W. B. Saunders, 1977, ページ31-47; Erlik Y., Tatarov I. V., Meldrum D. H. 等寝起きエピソードと閉経期顔面潮紅の関連 JAMA 24:1741, 1981)。エストロゲン交換は、閉経後の骨格、特に椎骨本体からのカルシウム損失を抑え、圧挫骨折及び体長損失を防止する(参照 Lindsay R., Hart D. M., Forrest, C. 等卵巣摘出された女性における脊椎オステオポロシスの防止, Lancet 2:1151, 1980)。長期間エストロゲ

ン療法はまた前腕及び股関節部の古典的なオステオポロシス骨折の発生率の減少と関連するという数々の研究が今報告されている(参照 Hutchinson, T.A., Polansky, S.M., Fineststein, A. 股関節部及び遠位の橈骨の骨折に対する閉経後のエストロゲン保護 *Lancet* 2:706, 1979; Paganini-Hill, A., Ross, R.K., Gerkins, V.R., 等股関節骨折における閉経後のエストロゲン療法の対照症例研究 *Annals of Internal Medicine* 95:28, 1981; Weiss N.S., Urs C.L., Ballard J.H. 等エストロゲンの閉経後使用による股関節部及び下前腕の骨折の危険性の減少 *New England Journal of Medicine* 303:1195, 1980)。長期間エストロゲン使用の別の有益な効果は、おそらく血中リポたんぱく濃度の変化を介しての虚血性心臓病による死亡の危険性の減少である(参照 Ross R.K., Paganini-Hill A., Mack T.M. 等閉経期のエストロゲン療法および虚血性心臓病からの保護 *Lancet*. 1:858, 1981)。エストロゲン交換はまた滑液糖及び

低投与量エストロゲン治療を受けている閉経後の女性の子宮内膜の形態学上及び生化学上のプロゲステンの作用 *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 142:771, 1982 参照)。

1ヵ月につき15日間プロゲステンを投与するとエストロゲンのこれらの刺激効果から子宮内膜を保護することが説明されている(Gambrill R.D., Jr., Massey F.M., Castaneda et al. 子宮内膜ガンの危険を減少するためのプロゲステン使用の試験 *Obstetrics and Gynecology* 55:732, 1980; Studd J.W.W., Thom M.H., Patterson M.E.L., Wade-Evans T. 外部からのエストロゲンを受けている閉経後の女性における子宮内膜病変の予防及び治療 In: Pasetto N., Paoletti R., Armbas J.L., Editors. 閉経期及び閉経後 *Lancaster MPT Press*. 127, 1980 参照)。

プロゲステンを投与すると核のエストラジオールレセプター濃度を減少させて子宮内膜を保護し、それにより抗有糸分裂性効果を出す核エ

尿道の血管分布及び健康を改良することが示されている。閉経期症状を免荷するのに必要な投与量においてエストロゲン投与と関連する唯一の主要危険因子は、子宮内膜の過刺激と子宮内膜癌の危険性増大である(参照 Cramer D.W., Knapp R.C. 子宮内膜癌及び外因性エストロゲンの疫学的研究レビュー *Obstetrics and Gynecology* 54:521, 1979; Shapiro S., Coughman D.W., Sloan D. 等子宮内膜の腺癌に関して結合エストロゲンの最近及び過去の使用 *New England Journal of Medicine* 303:485, 1980)。

エストロゲンは、細胞有糸分裂及び増殖を刺激しかつDNA合成と子宮内膜中の核エストラジオール受容体のレベルを増加することにより子宮内膜の癌に罹患しやすくする(参照 Whitehead M.L., Townsen P.T., Pryce-Davies J. 閉経後の子宮内膜の生化学及び形態学上のエストロゲン及びプロゲステンの効果 *New England Journal of Medicine* 305:1599, 1981; Whitehead M.L., Townsen P.T., Pryce-Davies J., et al.

エストロゲンの生物学的利用能が減少し、DNA合成を低下させる。更にプロゲステンは子宮内膜のエストラジオール-17 β -デヒドロゲナーゼ、即ちエストラジオールを、より効果のないエストロゲンに代謝する酵素の活性をも増加させる。(Whitehead M.L., Townsen P.T., Pryce-Davies J. 閉経後の子宮内膜のエストロゲン及びプロゲステンの生化学及び形態学上の効果 *New England Journal of Medicine*. 305:1599, 1981; King R.J.B., Townsen P.T., Sittle N.C., et al. 閉経前及び閉経後の子宮からの上皮及び基質中のエストロゲン及びプロゲステロンレセプターレベルの調節 *Journal of Steroids and Biochemistry*, 16:21, 1982; Gurpide R. 目的組織でのホルモン作用の酵素調整 *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 4:249, 1978 参照)。プロゲステンをエストロゲンに添加する補欠治療は閉経3年以内に開始したとき骨の質量が増加する。Nachtigall L.E., Nachtigall R.H., Nachtigall R.D., et al.

エストロゲン補充治療：骨孔症に関する10年間の保護研究。Obstetrics and Gynecology 53:277, 1979; Lindsay R., Hart D.M., Forrest C., et al. 卵巣切除された女性における骨髄の多孔症の予防 Lancet 2:1151, 1980参照)。しかしながら高密度リボたんぱくコレステロール濃度を抑制する潜在のプログステンの逆効果についての懸念が説明されている。(Hirvonen E., Malkonen M., Manninen V. 閉経後の補充治療間のリボたんぱくにおける異なるプログステンの効果 New England Journal of Medicine 304:560, 1981参照)。このコレステロール部分は虚血性心臓病及びアテローム硬化症に対して保護効果を有すると思われる。プログステンによるHDLコレステロールの低下は、心筋不全の発生率を減少させるエストロゲンの有益な効果を長期間無効にすることができる。プログステンの他の副作用はアクネ、胸圧痛、うつ病及び被刺激性を含む(Barranco V.P. アクネ上のアンドロゲン優勢の及びエストロゲン優勢の経

の変化が子宮内膜中に現われる。プログステロンレセプターの存在は子宮内膜中のプログステロン作用のために必要不可欠であることが示されており(Walters M.R. 及び Clark J.H. プログステロンレセプターの量とエストロゲンを誘発する向子宮応答の拮抗作用間との関係 Endocrinology 105:382, 1979参照)、そしてその周期の卵胞期中のエストロゲンブライミングはエストロゲン及びプログステロンレセプターの両方の発達に反応することは十分に証明されている(Bayard F., Damilano S., Robel P. 及び Baulieu E.E. ヒトの子宮の細胞質の並びに核のエストラジオール及びプログステロンレセプター Journal Clinical Endocrinology and Metabolism 46:635, 1978参照)。一方プログステロンはそれ自身のレセプターに負のフィードバック効果を及ぼし(Tseng L. 及び Gurpide E. ヒトの子宮におけるエストラジオールレセプターレベル上のプログステン効果 Journal Clinical Endocrinology and

口避妊薬の効果 Cutis 14:384, 1974; Royal College of General Practitioners. 経口避妊薬と健康: An Interim Report. New York: Pitman, 1974参照)。プログステンの副作用は投与量に依存して現われるので閉経後のエストロゲンの補充で使用するプログステンの投与量は、子宮保護のために必要最小限にすべきである(Padwick M.L., Pryce-Davies J., Whitehead M. I. エストロゲンを投与された閉経後の女性のプログステンの最適投与量を決定するための簡単な方法 New England Journal of Medicine 315:930, 1986参照)。

子宮内膜のような目的とする組織におけるエストロゲン及びプログステンの両方の生物学的効果は、エストロゲン及びプログステンレセプターのレベルに依存している。エストロゲン及びプログステンの両方は、それら自身のレセプターのレベルに転調影響を及ぼす。例えば月経周期の黄体期中、漿液プログステロンのレベルは増加し、そしてプログステロンによる分泌物

Metabolism 41:402, 1975参照)、そして更にエストロゲンレセプター調整ファクターの誘導により可能な子宮内膜エストロゲンレセプターを低く調節するために作用する(Leavitt W. W., Okulicz W. C., McCracken J. A., Schramm W. S. 及び Robidoux W. F., Jr. プログステロン除去に続く羊の子宮の核のエストロゲンレセプター及びオキシトシンレセプターの迅速な回復 Journal Steroid Biochemistry 22:684, 1985参照)。

これらの生理学的な変化はエチニルエストラジオールの投与による閉経後の女性にエストロゲン及びプログステンレセプターの誘発により示されるように薬理的に再生産することができる(Kreitmann B., Bugat R. 及び Bayard F. ヒトの子宮のプログステロンレセプター濃度のエストロゲン及びプログステンの調節 Journal Clinical Endocrinology and Metabolism 49:926, 1979参照)。ニューマンノバ等(レセプター動力学上のタモキシフェン、メドロキシプログステロンアセテート及びそれらの組合せ

並びにヒトの子宮の 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの短期効果 (Obstetrics and Gynecology 66:695, 1985 参照) は、エストラジオールをより効力のないエストロンに代謝するための要因である酵素、 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの作用が同時期に増加している間、予めエストロゲンを投与された女性におけるメドロキシprogステロンアセテートの投与が子宮progステロンレセプターの濃度を減少させるということも証明している。

複雑な相互作用がヒトの子宮内膜中でエストロゲンとprogステロンまたはprogステロンの間で抗エストロゲンのようなprogステロン作用によって起こる。エストロゲン及びprogステロン相互作用もまた動的である。例えばエストロゲン投与はエストロゲン及びprogステロンレセプターの両方の濃度を3日以内にベースライン上の7倍のピークレベルまで増加させる (Ekert R.L. 及び Katzenellenbogen B.S. 主な組織培養

22:29, 1985 参照)。そしてメドロキシprogステロンアセテートは閉経後の女性のprogステロンレセプターレベルを4時間以内に相当の量で抑制することができる (Neumannova M., Kauppila A., Kivinen S. 及び Vihko R. レセプター動力学上のタモキシフェン、メドロキシprogステロンアセテート及びそれらの組合せ並びにヒトの子宮中の 17β -ヒドロキシステロイドアルデヒドの短期効果並びに産科学及び婦人科学 66:695, 1985 参照)。これとは逆に一定レベルのエストロゲンの存在下でprogステロン投与を中止すると、生物学的反応を誘発したエストロゲン、すなわちオキシトシンレセプターの生成と関連させて、ヒツジの子宮内膜中で核エストロゲンレセプターは迅速(6ないし12時間)に回復することが示されている

(Leavitt W.W., Okulicz W.C., McCracken J.A., Schramm W.S. 及び Robidoux W.F., Jr. progステロン除去に続く羊の子宮内の核エストロゲンレセプター及びオキシトシンレセプターの迅速

中のヒトの子宮細胞：天然エストロゲン及び試験管内の合成エストロゲンによるprogステロンレセプターレベルの調整 Journal Clinical Endocrinology and Metabolism 52:699, 1981 参照)。レセプター濃度において3倍に増加することは1日の中で起こる。黄体期の最初の3日に通常の生理学的レベルのprogステロンはエストロゲンレセプターの数を迅速にかつ相当の量で減少させることになる (Kreitmann-Gimbal B., Bayard F., Nixon W.E. 及び Hodgen G.D. 通常の月経周期間のサルの子宮中のエストロゲン及びprogステロンレセプターのパターン Steroids 35:471, 1980 参照)。progステロンをシノモルボス属マカクに外部から投与すると1日ないし2日以内にエストロゲンレセプターを相当量で抑制し (West N.B. 及び Brenner R.M. エストラジオール-progステロン処理に続けてマカクのクビ、子宮及び卵管中のエストラジオールレセプターの間接progステロン抑制 Journal Steroid Biochemistry

を回復 Journal Steroids and Bio-chemistry 22:686, 1985 参照)。エストロゲンレベルが分岐より優先してprogステロンレベルに関係して上昇するとき、類似の現象が妊娠しているモルモットに現われる (Biology and Reproduction 22:1106, 1980)。

それ故、エストロゲンはエストロゲン及びprogステロンレセプターの両方の濃度を刺激し、そしてエストロゲン及びprogステロンの両方に対する子宮内膜の感受性を誘発するために作用することがわかる。progステロンもしくはprogステロンはエストロゲンレセプターの濃度を減少させることにより、そして子宮内膜組織中の 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性を増加させることにより、抗エストロゲン作用を発揮する。しかしながら、ヒトの子宮内膜機能へのprogステロンの刺激効果はおそらくprogステロンレセプターが自己誘発性下調節のために短期間である。Neumannova M., Kauppila A., Kivinen S. and Vihko R. レセプタ

一動力学上のタモキシフェン、メドロキシプロゲステロンアセテート及びそれらの組み合わせ、及びヒトの子宮中の 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの短期効果、産科学及び婦人科学 66:675, 1985; Whitehead M. I., Townsen P. T., Pryce-Davies J. et al. 閉経後の子宮の生化学及び形態学に関するエストロゲン及びプロゲステロンの効果、New England Journal of Medicine. 305:1597, 1981参照)。

例えば 17β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼへのプロゲステロンの効果は3日目ピークになり、その後、酵素の抑制により2ないし3週間続く(Whitehead M. I., Townsen P. T., Pryce-Davies J. et al. 閉経後の子宮の生化学及び形態学の効果、New England Journal of Medicine. 305:1597, 1981参照)。

現在のホルモンの補欠は一箇月に10~15日間(例えば13~25日)プロゲステロンの添加を伴う連続した(毎日または周期的に)(例えば一箇月につき1~25日)エストロゲン投与から

16日までの未対性のエストロゲン治療により優先されるので、プロゲステロンの高投与量はこれらの効果に拮抗し、結果として副作用及び逆代謝影響を受ける機会が更に大きくなる。ホルモンの補欠のためのより新しい連続した低投与量のエストロゲン及びプロゲステロン養生は急激出血の問題を避けることができる(Magos A. L., Brincatt M., O'Dowd T., et al. 無月経及び子宮萎縮に続く閉経後の女性における続く経口エストロゲン及びプロゲステロン治療、Maturitas. 6:145, 1984参照)。

しかしこれらの養生中のプロゲステロンの毎日の投与は急激出血と関連するであろう子宮内膜を萎縮させるエストロゲン及びプロゲステロンレセプターの両方の低下を引き起こす。閉経後の女性の異常出血が子宮カルシノマと関係していることは公知であるが、それは通常D & Cによる肥大のための子宮内膜を採取して調査しなければならない。更にプロゲステロンの毎日の投与はエストロゲンのHDLコレステロール代謝への

なる。このタイプの補欠養生は閉経期の症状を防ぐのに効果的で、そして同時に増殖もしくは腺癌の発達に対して子宮内膜を保護する。しかしながら、プロゲステロンの周期的な投与は、45~75歳の女性に予定された急激出血または周期に至らせる。(Hellberg D., Nilsson S. 更年期障害の治療におけるエストロゲン成分を有する及び有しない三相のエストロゲン/ノルエチステロンアセテート製剤の比較; Maturitas. 5:233, 1984; Christensen M. S., Hagen C., Christiansen C., Transbol I. 閉経後の女性の現状エストロゲン/ゲスタゲンの投与応答評価: その婦人科学的及び代謝的作用のブラザーボでコントロールした試験 American Journal of Obstetrics and Gynecology. 144: 873, 1982参照)。この急激出血は通常患者に歓迎されるものではなく、コンプライアンスの問題を引き起こすことがある。更にプロゲステロン投与は、子宮内膜の増殖並びにエストロゲン及びプロゲステロンレセプター誘発を伴う13~

好ましい効果がHDLコレステロール中での低下を伴って悪影響するであろうという心配が起こっている。

〔課題を解決するための手段〕

本発明は連続した毎日投与のための、総量20ないし35投与単位からなる避妊のせめの妊娠期の女性に投与するための薬剤を提供する。該薬剤は全部で20ないし35の連続して毎日投与するための投与単位からなり、各投与単位は、相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプロゲステロン作用の優勢な合剤から選択されたエストロゲンとプロゲステロンの合剤からなり、複数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と複数のプロゲステロン作用の優勢な投与単位とが交互に投与される。そして更に各投与単位は所望により薬理学的に許容されうる不活性担体を含む。

他の点において、本発明は、妊娠期の女性に、毎日連続して20ないし35の投与単位を投与することからなる避妊方法を提供する。各投与

単位は、相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプロゲステロン作用の優勢な合剤から選択されるエストロゲンとプロゲステロンの合剤からなり、複数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と複数のプロゲステロン作用の優勢な投与単位とが交互に投与される。

本発明の好ましい方式においては、エストロゲン作用の優勢な投与を20ないし35の投与単位の始まり及び終わりに使用する。

好ましい避妊法は、21及び24の投与単位を含む。

本発明の他の点においては、治療用薬剤中に、さらに7個または4個の、プラシーボまたはホルモンを含まない他の薬剤からなりうる投与単位が含まれていてもよい。これらは通常21日または24日投与単位の完了時に与える。

従って、本発明の明細書において、短期間のプロゲステロンの投与と、短期間プロゲステロンを投与しないか又は減少させることを交互に行うことにより、低投与量のプロゲステロンでエスト

ロゲンによる子宮内膜増殖及び癌の危険に対する子宮内膜の保護がより良好に行える薬剤が記載されている。プロゲステロンの保護作用が投与期間と関係があり、要求される最大の保護作用を得るための最低限の投与期間が12ないし15日間と考えられることが既に論証されている。本発明の薬剤は、低い投与量のプロゲステロンを、その月を通じて断続的に、最低限で15日間投与する。

本発明は妊娠前またはそれより高齢の、閉経、手術、放射線もしくは化学物質による卵巣の切除、もしくは摘出または先天性卵巣機能不全により、卵巣のエストロゲン及びプロゲステロンの産生が障害された女性に投与するための治療用薬剤を提供する。該治療用薬剤は、各投与単位が連続的な毎日の投与のためのものである複数の投与単位からなり、該投与単位が、相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプロゲステロン作用の優勢な合剤から選択されるエストロゲンとプロゲステロンの合剤からなり、

複数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と複数のプロゲステロン作用の優勢な投与単位とが交互に投与される。また、各投与単位は、所望により薬理学的に許容されうる不活性担体をも含む。

他の点において、本発明はホルモンの補欠治療を必要とする女性、特に妊娠前またはそれより高齢の、閉経、手術、放射線もしくは化学物質による卵巣の切除、または先天性卵巣機能不全により、卵巣のエストロゲン及びプロゲステロンの産生が障害された女性に対する投与のためのホルモンの補欠療法を提供する。該治療法は、相対的にエストロゲン作用の優勢な合剤及び相対的にプロゲステロン作用の優勢な合剤から選択されるエストロゲンとプロゲステロンの合剤からなり、複数のエストロゲン作用の優勢な投与単位と複数のプロゲステロン作用の優勢な投与単位とが交互になっている複数の投与単位を、連続して毎日投与することからなる。

本発明の避妊薬により、結果として周期が良

好に調整される。エストロゲン作用の断続的な増加は、子宮の成長及びプロゲステロンレセプターを刺激する。これにより子宮は、後のプロゲステロンの作用に対する感受性がより高くなり、これにより、エストロゲンレセプターが減少し、17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼが増加することにより成長が制限される。プロゲステロンレセプターとプロゲステロンの相互作用は子宮の分泌の変化を起こし、これにより支質はより密になり、子宮は安定する結果となる。その後再び、相対的に優勢なエストロゲン作用に戻ることで、エストロゲンレセプター及びプロゲステロンレセプターを刺激し、プロゲステロンに対する子宮の感受性を更新する。このプッシュ/プル(push/pull)作用は、子宮の作用をエストロゲン及びプロゲステロンの作用の回数に依存して狭い範囲に保つ。

本発明の避妊薬の発明の構成においては、3相(triphasic)包装の最初の部分の間には存在するステロイドの低レベルを維持、それにより

る相薬剤が薬剤相互作用及びピルのミス(missed pill)に対してより感受性となる。その結果、排卵の突発がより少なくなるため、ピルの失敗、即ち妊娠の発生在より少なくなり、また、周期の調整も良好になる。

この避妊薬は、少ないプロゲステンでプロゲステロン効果をより良好にする。この避妊薬では、プロゲステンの投与量は、殆どの单相の薬剤に比べて顕著に減少し、糖ステロイド投与量は現存の3相のものに比べてより低くなり、さらに、本発明の薬剤は良好な周期の調整及び薬効を提供する。プロゲステン投与の減少は、HDLコレステロールレベルに対する負の影響をより少なくする結果となる。HDLコレステロールがアテローム性動脈硬化の発達に対して保護作用を有すること、及びその濃度がエストロゲンにより増加し、プロゲステンにより減少することが示されている。

または、本発明の避妊薬により可能となるプロゲステン投与量の減少により、良好なエスト

ロゲン作用を有するピルが得られる結果となる。従って、この薬剤はアクネ、油性肌および多毛の処理にも良好なものであり、オン-ピル(on-pill)無月経の機会もより少ない。

加し；そして子宮の成長及びプロゲステンレセプターが刺激される結果となる。これにより、後のプロゲステンに対する子宮の感受性がより高くなり、これにより、エストロゲンレセプターの減少及び17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼが増加して成長が制限される。プロゲステンレセプターとプロゲステンの相互作用は子宮の分泌の変化を起こし、これにより支質はより密になり、子宮は安定する。その後再び、相対的に優勢なエストロゲン作用に戻る。これがエストロゲンレセプター及びプロゲステンレセプターを刺激し、プロゲステンに対する子宮の感受性を更新する。このプッシュ/プル(push/pull)作用は、子宮の作用をエストロゲン及びプロゲステンの作用の目録に依存して狭い範囲に保ち、安定な子宮を維持し、その結果、破綻性または消退性出血がなくなる。

本発明のホルモンの補欠薬剤は、より少ないプロゲステンでより良いプロゲステンの効果を実現する。本発明の薬剤により、プロゲステンの

投与量は、プロゲステンを一定の一日投与量で含有する薬剤に比べて、顕著に減少する。糖ステロイド投与量は、卵巣機能不全のホルモン補欠療法のための現存の周期的エストロゲン及びプロゲステン投与方法のものと同等であるか、またはさらに低い。プロゲステン投与量の減少により、HDLコレステロールレベルに対する負の影響がより少なくなる結果となる。HDLコレステロールの濃度はエストロゲンにより減少し、プロゲステンにより増加する。

本発明の避妊薬は、多数の動物種においてエストロゲンプライミング(priming)が視床下部及び下垂体前葉の腺のプロゲステロンレセプター濃度を増加させることが証明されているので(Katzeneellenbogen, B. S. Dynamics of steroid hormone receptor action, Annual Rev. Physiol. 42:17, 1980 参照)、低い投与量のステロイドで排卵をより良好に抑止できると考えられている。従って、本発明の相補的方法におけるエストロゲン及びプロゲステン薬剤の投与により、断続的なエストロゲンプライミングを起こさせることにより、プロゲステンとエストロゲンの両方の中枢ネガティブフィードバック作用を強化することができる。

本発明のホルモン補欠薬剤により、消退性出血が無くなり；エストロゲン作用が断続的に増

本発明の療法において、成分として使用するエストロゲンは、慣用的に使用しうるいずれのものでもよい。典型的には、エストロゲンは合成及び天然エストロゲンからなる群から選択せられる。合成エストロゲンは、例えばエチニルエストラジオール、メストラノール及びキネストラノールから選択せられる。特に興味深いのは、17 α -エチニルエストラジオール並びにそれらのエステル及びエーテルである。好ましいエストロゲンは17 α -エチニルエストラジオリ

ールである。天然エストロゲンは、例えば抱合エキンエストロゲン、エストラジオール-17 β 、エストラジオールバレレート、エストロン、ビベラチンエストロンスルフェート、エストリオール、エストリオールサクシネート、デソグステレル及びポリエストロールホスフェートである。

プロゲステン成分は、いずれのプロゲステン活性化化合物でもよい。従って、プロゲステンは、プロゲステロン及びその誘導体、例えば17 β -ヒドロキシプロゲステロンエステル、17 α -エチニルテストステロン及びそれらの誘導体、

17 α -エチニル-17 β -ノル-テストステロン及びその誘導体、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、エチノジオールジアセテート、ダイドロゲステロン、メドロキシ-プロゲステロンアセテート、ノルエチノドレル、アリルエストレノール、リノエストレノール、フィンゲスタノールアセテート、メドログストン、ノルグストリエノン、ジメチデロム、エチステ

ロン、サイプロテロン、ラボ-ノルゲステレル、d-ノルゲステレル、d1-ノルゲステレル、d-17 α -アセトキシ-13 β -エチル-17 α エチニル-ゴン-4-エン-3-オンオキシム、サイプロステロンアセテート、グストデン及びノルゲステメートである。好ましいプロゲステンはノルエチンドロン、d-ノルゲステレル及びノルゲステメートである。

本発明の好ましい態様において、複数の投与は、1ないし5の投与単位からなってもよいが、好ましくは三つの投与単位が使用される。従って、本発明の好ましい態様において、相対的にエストロゲン作用の強い三つの投与単位が相対的にプロゲステン作用の強い三つの投与単位と交互になり、合計21または24の投与単位となる。4または7個のホルモンを含まない投与単位が、天然の28日の女性の月経周期に近似させるために含まれる。これらの丸薬はブラシーボまたはホルモンを含まない他の薬剤からなってもよい。適当な相補剤の例には、ビタミン、

例えば鉄供給剤が含まれる。毎投与量単位が5の倍数からならない場合、ホルモンを含まない投与単位は、総数が要求された数になるように含まれる。

一般的に、本発明の薬剤に混合されるエストロゲン及びプロゲステンの量は、選ばれたエストロゲンまたはプロゲステンの型に依存する。しかしながら、使用された量は、一般的には現在市販されている配合物に使用される量に比べて、上記の理由で少ない。本発明の配合物において、エストロゲンレベルは一定に保たれ、プロゲステンレベルは要求されるエストロゲンまたはプロゲステン優位性を作るように増加または下降させられる。それぞれのホルモンは固有の活性を有するので、量の選択はエストロゲンまたはプロゲステンの型に依存して行われる。

典型的には、避妊薬の各投与単位あたりのエストロゲンの量は、17 α -エチニルエストラジオールについて最低約0.020mg、最高約0.050mgの範囲であるか、または他の合成または天然エストロゲンにか

て同等の投与量であり、投与単位あたりのプロゲステンの量は、ノルエチンドロンまたは合成もしくは天然プロゲステンの同等のものについて、最小約0.00mg、最大約1.00mgの範囲である。従って、ホルモンの最高量は21日間の投与量で約0.72mgないし約2.205mgの範囲でありうる。

いくつかの好ましい組み合わせを下記に示す。

1 17 α -エチニル-エストラジオール0.035mgとノルエチンドロン0.5mgからなる三つの投与単位と、17 α -エチニル-エストラジオール0.035mgとノルエチンドロン0.75mgからなる三つの投与単位とが交互になって、三つの投与単位が合計7グループあり、始めと終わりがノルエチンドロン0.5mgを含有する配合物である。

2 17 α -エチニル-エストラジオール0.035mgとノルエチンドロン0.5mgからなる三つの投与単位と、17 α -エチニル-エストラジオール0.35mgとノルエチンドロン0.5mgからなる三つの投与単位とが交互になって、三つの投与単位が合計7グループあり、始めと終わりがノルエ

チンドロン0.5mgを含有する配合物である。

典型的には、ホルモンの補充薬剤の投与単位あたりのエストロゲンの量は、最小でエストロンスルフェートまたはその等価物約0.3mg、最大でエストロンスルフェートまたはその等価物約2.5mgである。投与単位当たりのプロゲステンの量は、最低で0mgから最高で5mgのノルエチンドロンまたはその等価物である。

いくつかの好ましい併用は下記のものを含む。

1 ビベラジンエストロンスルフェート0.75mgの3投与単位を、ビベラジンエストロンスルフェート0.75mgとノルエチンドロン0.35mgの3投与単位と交互に用いる。

2 ビベラジンエストロンスルフェート0.75mgとノルエチンドロン0.15mgの3投与単位を、ビベラジンエストロンスルフェート0.75mgとノルエチンドロン0.35mgの3投与単位と交互に用いる。

上記併用は、3又は4日群に分けてもよく、

3又は4日群のいずれかを用いて始め、そして

ある。前記物質又は賦形剤の種類の代表的なものは、マンニトール、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム及び同種のものの薬学的グレードである。有効成分(5)は全製剤の約0.1重量%ないし約99.9重量%を占め、そして残部は薬学的に許容し得る担体からなる。有効成分のパーセンテージは受渡し系又は投与方法に従って変化してよく、そして従来技術の慣用の方法に基づいて選ぶ。

それ故、有効成分は選ばれた担体と共に配合し、そして例えばタブレット形態の場合には、そのタブレットを形成するためのタブレット成形装置内に置き、続いて選ばれた養生法に従って包装する。

製剤の経口形態においては、避妊薬は好ましい順序での投与のために配置された毎日の投与量を有する薬学的なキット又はパッケージの形態で製造するのが好ましい。それ故、別の観点

他を用いて終る。

本発明の製剤は、経口的に、好ましくはタブレット形態で、非経口的に、経舌下の、経皮的に、経腔的に、経鼻的に又は経頰的に投与してもよい。投与方法が製剤として有用なエストロゲン及びプロゲステンの種類、並びに投与単位を決定する。

そのような系を製造するための関連方法を含む経皮的投与方法は、従来よく知られている。これに関しては、アメリカ合衆国特許第4752478号、第4685911号、第4438137号及び第4291014号の各明細書を参照してよい。

一般的に、製剤は投与方法に基づいて慣用の公知手順に従って製造する。それ故、有効成分は投与のために薬学的に許容され得る形態で公知方法に従って製造する。前記成分は、その必要量を通じた薬学的担体例えば添加剤、ビヒクル及び/又は風味改良物質と共に配合する。前記物質は希釈剤、結合剤及び潤滑剤として考えてもよい。ガム、澱粉及び砂糖も一般的項目で

からは、本発明は一致した特定の順序(ここで投与単位の順序又は配置は毎日の投与の程度に相当する)で複数の投与単位で配合型避妊薬を含む薬学的パッケージも提供する。

前記パッケージは、順に配置された28投与単位を含む透明パッケージの形態で、且つ本発明の周期的養生法のために設定した配合されたエストロゲン/プロゲステン製剤を含む21又は24タブレット及びその後の7ないし4のブラシーブからなるのが好ましい。

ブラシーボタブレットとホルモンを含むタブレットとは色又は形が異なるのが好ましい。日付け表示を包装の際に行ってもよい。包装は管状又は箱状又はストリップ状であってよい。箱は、投与が容易なようにその中に分けて収納されているタブレットを有する円形、正方形、又はその他の形状であってよい。日付け表示は、各タブレットが使用されるべき日付けに応じて各タブレットに隣接して示されていてよい。タブレットが使用されるべき順序のいくつかの表

示は、その形態に関係なくパッケージ上に表わすのが好ましい。

〔実施例及び発明の効果〕

下記実施例において、本発明の特定の態様を示す。それらは本発明を詳細に説明するためのものであり、そして如何なる限定をも意味しない。特記しない限り、部及びパーセンテージは重量による。

実施例 5

実施例 1 と 2 に示すような上記併用の各々の 3 日相と 4 日相を、3 又は 4 日相のいずれかを用いて始め、そして他を用いて終るように使用する。

実施例 6

上記の各々の 4 日及び 3 日相を製造し、NET 0.5mg と EE0.035mg の 4 日単位投与で出発し、そして終りに NET0.75mg と EE0.035mg を用いる。

実施例 7

上記製剤の各々の 3 日及び 4 日相を、NET 0.35mg と EE0.035mg の 3 日相を用いて始め、そして NET0.5mg と EE0.035mg の 4 日相を用いて終るように使用する。

実施例 8

実施例 1 と 2 に示すような投与単位を用いた 1 日交互相を使用する。

実施例 9

実施例 1 又は 2 に示すような投与単位製剤を

実施例 1

17 α -エチニル-エストラジオール (EE) 0.035mg と ノルエチンドロン (NET) 0.5mg の投与単位の 3 日相を、EE0.035mg と NET0.75mg の投与単位の 3 日相と交互に用い、7 相 (21 日又は 21 投与単位) の全体に対して、始めと終りに NET0.5mg 併用を行う。

実施例 2

3 日相 (EE0.035mg と NET0.5mg の投与単位) を、EE0.035mg と NET0.35mg の 3 日相と交互に用い、始めと終りに 0.5mg 併用を行う。

実施例 3

EE0.035mg の投与単位の 2 日相を、EE0.035mg と NET0.35mg の投与単位と交互に用い、始めと終りに第一の単位投与を用い、そして合計 24 日間行う。

実施例 4

EE0.035mg と NET0.15mg の投与単位の 3 日相を、EE0.035mg 及び NET0.35mg と交互に用い、そして合計 24 日間行う。

用いて、2 日交互相を唯一の 3 日相を用いて終るか又は始まるように使用する。

実施例 10

EE0.035mg と レボノルゲストレル (D-ノルゲストレル) 0.05mg の 3 日相を EE0.035mg と レボノルゲストレル 0.075mg の 3 日相と交互に用いる。

実施例 11

EE0.035mg と ノルゲステマト 0.05mg の 3 日相を EE0.035mg 及び ノルゲステマト 0.075mg と交互に用いる。

実施例 12

EE0.035mg と ノルゲステマト 0.05mg の 3 日相を EE0.055mg 及び ノルゲステマト 0.035mg と交互に用いる。

実施例 13 及び 14

突発出血に関し、周期制御が許容される事を確立するために、3 周期全体の間一製剤を女性 2 人に投与した。試験製剤は、17 α -エチニル-エストラジオール 0.035mg と ノルエチンド

ロン0.5mgの3投与単位と、17 α -エチニル-エストラジオール0.035mgとノルエチンドロン0.75mgの3投与単位とを交互に、三つの7群全体の開始めと終りにノルエチンドロン0.5mg併用を行って使用するものからなる。

1) 実施例13

3箇月間経口避妊薬を含む如何なるホルモン製剤も摂取しなかった23歳の未婚産の女性が2周期の間本発明の試験製剤を摂取することを承知した。被検者は健康であり且つ喫煙しなかった。被検者は経口避妊薬の使用に対して全く禁忌を持たず、そして彼女の月経周期は規則的であった。被検者は21連続日(第一周期)に対して彼女の周期(月経の開始が日1と考える)の第5番目の日に試験製剤を用い始め、7日の間隔(如何なるホルモンも存在しなかった)を置き、次いで別の21日(第二周期)に対して試験製剤を用い始めた。第一周期において、試験製剤を摂取している間、被検者は出血又は出血斑が全く

に続く7日のホルモン不存在間隔の後、試験製剤を用い始めた。試験製剤は21日間摂取され、続いて7日の薬剤不存在間隔が取られた。被検者は、彼女が試験製剤を摂取した期間中、全く出血斑又は出血がなく、そして試験製剤の摂取を止めた2日後に始まった急激出血を経験した。急激出血は4日続き、痛みがなく、そして被検者の通常の月経期間と同様の量及び色であった。被検者は試験製剤による副作用を全く有しなかった。

両被検者は、周期制御、副作用及び月経出血の項目において本試験製剤が許容され得ることを明らかにした。

実施例によりホルモン置換療法を詳しく説明する。

実施例15

ビベラジンエストロンスルフェート0.75mgの投与単位の3日相を、エストロンスルフェート0.75mgとNET0.35mgの投与単位の3日相と交互に連続して、且つ経口的に与える。

なく、そしてホルモン不存在間隔の第二番目の日に急激出血が始まった。急激出血は5日間続き、そして赤味を帯びた褐色の出血斑からなる通常の月経期間よりも軽かった。急激出血に伴う不快感は全くなかった。第二周期においては、被検者は試験製剤を摂取している間、出血又は出血斑もなく、そして再び褐色の非常に軽い急激出血があり、それは試験製剤の摂取を止めた2日後に始まり、そして6日間続いた。被検者は二試験周期の間、全く副作用を経験しなかった。

2) 実施例14

被検者は、17 α -エチニル-エストラジオールとd,l-ノルゲストレル〔トリファシル(Triphasil)〕、ウィス製薬(Wyeth Pharmaceuticals)の商標〕を含む市販の経口避妊薬を連続して摂取していた27歳の未婚産の女性であった。被検者は一周期の間本発明の試験製剤を摂取することを承知した。被検者は最後のトリファシルタブレットの使用七

実施例16

3日相(エストロンスルフェート0.75mgとノルエチンドロン0.15mgの投与単位)を、エストロンスルフェート0.75mgとノルエチンドロン0.35mgの3日相と交互に連続して、且つ経口的に与える。

実施例17

経口用の微細化した17 β -エストラジオール1mgの3日相を、17 β -エストラジオール1mgとノルエチンドロン0.35mgの3日相と交互に連続して与える。

実施例18

経皮用の17 β -エストラジオール(100 μ g/日)の3日相を、経皮用の17 β -エストラジオール(100 μ g/日)と経皮用のノルエチンドロン(0.35mg/日)の3日相と交互に連続して与える。

実施例19

エストロンスルフェート1.25mgの3日相を、エストロンスルフェート1.25mgとノルエチンド

ロ ン 0.35^μ の 3 日 相 と 交 互 に 連 続 し て、且 つ 経 口 的 に 与 え る。

実施例 20

エストロンスルフェート 1.25^μ の 3 日 相 を、
エストロンスルフェート 1.25^μ と ノルエチンド
ロ ン 0.5^μ の 3 日 相 と 交 互 に 連 続 し て、且 つ 経 口 的 に 与 え る。

実施例 21

実施例 13 と 14 に 示 す 投 与 単 位 を 使 用 し た 1 日
又 は 2 日 交 互 相 を 連 続 し て、且 つ 経 口 的 に 与 え
る。

実施例 22

エストロンスルフェート 0.75^μ の 3 日 相 を、
エストロンスルフェート 0.75^μ と ノルゲステメ
ー ト 0.050^μ の 3 日 相 と 交 互 に 連 続 し て、且 つ
経 口 的 に 与 え る。

実施例 23

実施例 13 と 14 に 示 す よ う な 併 用 の 各 々 の
3 日 及 び 4 日 相 を、3 又 は 4 日 相 の い ず れ か を
用 い て 始 め、そ し て 連 続 的、且 つ 経 口 的 に 与 え

る。

実施例 24

実施例 13 と 14 に 示 す よ う な 併 用 の 各 々 の
2 日 及 び 3 日 相 を、2 又 は 3 日 相 の い ず れ か を
用 い て 始 め、そ し て 連 続 的、且 つ 経 口 的 に 与 え
る。

本 発 明 を そ の 特 定 の 態 様 に 関 し て 記 載 し た け
れ ど も、種 々 の 変 更 を し て よ く、そ し て 本 発 明
の 観 念 及 び 範 疇 か ら 逸 脱 し な い か ぎ り 均 等 物 を
置 換 し て よ い と い う こ と を 当 業 者 は 理 解 す べ き
で あ る う。更 に 特 別 の 条 件、材 料 又 は 材 料 組 成
物、方 法、製 造 工 程 又 は 複 数 の 工 程、又 は 次 い
で 本 目 的 を 本 発 明 の 精 神 に 適 合 さ せ る た め に、
本 発 明 の 本 質 的 示 唆 か ら 逸 脱 し な い 限 り、多 く
の 改 良 を 行 っ て も よ い。

特 許 出 願 人 ジェンキャップ リサーチ リミテッド

代 理 人 弁 理 士 専 門 優 美

(任 か 2 名)



手 続 補 正 書

昭和63年12月14日

特 許 庁 長 官 殿

1. 事 件 の 表 示

昭和63年特許願第239566号

2. 発 明 の 名 称

ホルモン製剤及び方法

3. 補 正 を す る 者

事件との関係 特許出願人

名 称 ジェンキャップ リサーチ リミテッド

4. 代 理 人

住所 東京都千代田区神田駿河台1の6

お茶の水スクエアB館

氏 名 (6271) 専 門 優 美 (任 か 2 名)

5. 補 正 命 令 の 日 付

「 自 発 」

6. 補 正 の 対 象

願書の特許出願人の欄、明細書の全文及び代

理人を記載する書面

7. 補 正 の 内 容

方 式 (1)
電 報 (1)

(1) 願書を別紙の通り補正する(特許出願人の欄
に代表者の氏名を補充する。)

(2) 明細書の浄書・別紙の通り(内容に変更なし)。

(3) 委任状及びその訳文を提出する。

